

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑬ 公表 平成4年(1992)5月14日

⑭ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

C 07 D 207/14
A 61 K 43/00
49/00

C

7019-4C
8415-4C
8415-4C※

(全 18 頁)

⑯ 発明の名称 複素環式キレート化剤

⑰ 特 願 平2-502171

⑱ 翻訳文提出日 平3(1991)7月12日

⑲ 出 願 平2(1990)1月15日

⑳ 国際出願 PCT/EP90/00079

㉑ 国際公開番号 WO90/08138

㉒ 国際公開日 平2(1990)7月26日

優先権主張 ㉓ 1989年1月13日 ㉔ イギリス(GB) ㉕ 8900719.9

㉖ 発 明 者 アルメン, トルステン

スウェーデン国エス-21774 マルミヨ, イングリンゲクト 7ベ

㉗ 出 願 人 ニュコメド・アクシエセルカベ
ト

ノールウェー国エン-0401 オスロ4, ニュコヴェイエン 1-2

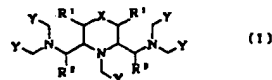
㉘ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

㉙ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FI, FR(広域特許), GB, GB(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許), US

最終頁に続く

説 明 書

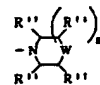
1. 式 I の化合物



またはそのキレート錯体または塩。

(ここで X は、結合、酸素または硫黄原子または式 CH_2 または NR^1 の基を表し; R^1 の各々は同一または異なってもよく、水素原子、式 OR^2 または NR^2 の基、または場合によりヒドロキシル基によりまたは式 NR^2 または CONR^2 の基により置換されたアルキルまたはアルコキシアルキル基を表し; R^2 の各々は同一または異なってもよく、水素原子または、場合によりヒドロキシル基またはアルコキシ基によりモノ-またはポリ-置換されたアルキルまたはアルコキシ基を表し; R^3 の各々は同一または異なってもよく水素原子、場合によりモノ-、またはポリ-ヒドロキシル化されたアルキル基または式 CH_2Y の基を表し; Y は式 CO_2 、 $\text{CON}(\text{OR})\text{R}^4$ 、 PO_2 または SO_2 の基を表し; そして

Z は式 OR^5 、 NR^5 の基、または



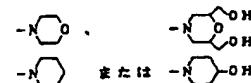
を表し、

ここで R^{11} は同一または異なってもよく、水素原子、

ヒドロキシル基または場合によりヒドロキシル化されたアルキル基であり、s は 0、1 または 2 であり、そして W は CH_2 、 NR^{11} 基または酸素原子であるものとし; R^1 の各々は同一または異なってもよく、水素原子または場合によりモノ-またはポリ-ヒドロキシル化されたアルキル、アルコキシアルキルまたはポリアルコキシアルキル基を表す; ただし、s が 0 である場合に生じる 5 員環系において、W は CH_2 基であるものとし、X が結合かまたは CH_2 基を表す場合において、少なくとも 1 つの基 R^1 または R^2 は水素原子または非置換アルキル基以外のものを表すものとする)。

2. Z が式 OR^5 または NR^5 の基を表し、 R^5 の各々は同一または異なってもよく水素原子または場合によりヒドロキシル化されたアルキル基を表すものである請求項 1 記載の式 I の化合物またはそのキレートまたは塩。

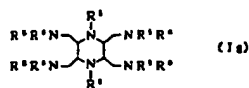
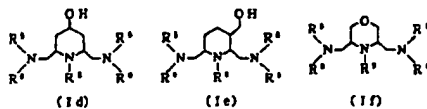
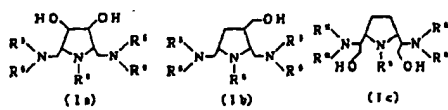
3. 少なくとも 1 つの基 Z が次式



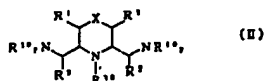
を有する請求項 1 記載の式 I の化合物またはそのキレートまたは塩。

4. R^1 が水素原子、ヒドロキシル基またはヒドロキシル化アルキル基を表し、 R^2 が水素原子またはヒドロキシル化されたアルキル基を表し、 R^3 は水素原子または式 CH_2Y の基を表し、X が結合、酸素原子、場合によりヒ

5. 式



(ここで R^1 は $CH_3, COOH$ を表し、 R^2 は $CH_3, COOR, CH_3, CON$ (CH_3) $CH_2, CHOHCH_3, OH$ 、または $CH_3, CONRR^3$ を表し、 R^3 は CH_3 、 $CH_2, CHOHCH_3, OH$ または $CH(CH_3)OH$ を表し、 NR^4R^5 は $-N(CH_3)CH_2R^6$ 、 $-N(CH_3)R^6$ 、 CH_2 を表し、ここで W は酸素原子または基 CH_3 、または $COOH$ を表し、 s は 0 または 1 で



式Ⅱの化合物



の少なくとも1つからなる請求項1の化合物の調製方法。

17. 請求項 1～13および16のいずれか1項に記載の化合物

a) 式Ⅱの化合物を

21. 請求項1～13のいずれかに記載の前記方法が式Iの化合物またはその塩またはキレートを前記金属の少なくとも僅かに溶解する化合物と共に溶解中に混合させることからなる金属キレートの調製方法。

複素環式キレート化剤

本発明は、ある種の新規なキレート化剤、特に複素環式ポリアミン類、およびこれらの用途、特に医療の用途に関する。

キレート化剤の医療への用途は、例えば、診断剤のための安定剤として、毒性の重金属に対する解毒剤として、および診断法に用いる金属種（例えば、イオンまたは原子）を投与するための診断薬として、例えば、X-線、磁気共鳴画像形成(MRI)または超音波画像形成またはシンチグラフィについて、充分に確立されている。

ポリアミンキレート化剤、例えば、アミノポリカルボン酸またはカルボン酸誘導体キレート化剤（以後APCAと呼ぶ）およびこれらの金属キレート類は良く知られており、例えばUS-A-2407645(Bersworth)、US-A-2387735(Bersworth)、EP-A-71564 (Schering)、EP-A-130924 (Schering)、EP-A-165728(Nycomed AS)、DE-A-2918842 (Bexolin Chemical AB)、DE-A-3401052(Schering)、EP-A-258616 (Salutar)、DE-A-3532245 (Schering)、EP-A-263059(Schering)、EP-A-277088(Schering)およびDE-A-363243(IDF)に記載されている。

かくして、例えばEP-A-71564には、MRI用のコントラスト剤として好適であり、このコントラストが常磁性種

(例えば、Gd³⁺)の磁場の作用により達成されるものである常磁性金属キレートについて述べられており、ここで用いるキレート化剤はこの常磁性種の毒性の低下と投与の容易化を助けるものとし、そしてこのためのキレート化剤としてニトリロ三酢酸(NTA)、N,N',N'-エチレンジアミン-四酢酸(EDTA)、N-ヒドロキシエチル-N,N',N'-エチレンジアミン-三酢酸(BEDTA)、N,N',N',N'-ジエチレントリアミン-五酢酸(DTPA)およびN-ヒドロキシエチルイミノ-二酢酸があるとしている。

EP-A-71564に開示されている特定の金属キレート類にはとりわけGd-DTPAがあり、このもののMRIコントラスト剤としての使用が最近多くの注目を浴びている。DE-A-3401052(Schering)、およびUS-A-4639365(チカサ大)に言及されている1,4,7,10-テトラ-アザシクロデカン四酢酸(DOTA)のGd(III)ガドリニウムキレートもまた、この点において最近注目を浴びてきている。

Scheringは、EP-A-71564、EP-A-130924に記載されたAPCAキレート化剤に関連して安定性、水溶性および選択性を改良するために、置換に付いたカルボキシアルキル基に対するアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルまたはアルキルアミノカルボニルアルキル基の部分的置換を提案したが、そこではどのアミドの置換もそれ自身、ポリヒドロキシルアルキル基をもっているもよい。さらに最近に、ScheringはEP-A-250358において、耐毒性、安定性、溶解性、選択性を改良する

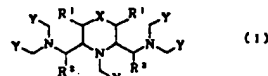
ために、置換したアルキレン環を含有するDTPA-類似の構造を有する狭い範囲の化合物を提案した。すなわち、EP-A-250358は特定のいくつかの2,6-ビス-アミノノチル-1-ピペリジン化合物を開示している。

しかしながら、すべてのこれまで知られるAPCAキレート化剤およびそれらの金属キレート類は毒性、安定性または選択性に関する問題に遭遇しており、従って減少された毒性、改良された安定性または改良された水溶性を有する金属キレートを形成するポリアミンキレート化剤に対する一般的で絶えざる要求が存在する。

Nycomedは欧州特許出願EP-A-299795において、いくつかのAPCAキレート化剤およびそれらのキレート類の毒性は、アミンの置換環のアルキレン環の1個またはそれ以上に対する置換基として少なくとも1個の親水性部分を導入することによって減少しうることを示唆している。

さて発明者は、新規なクラスのポリアミンキレート化剤を提案するものであって、このキレート化剤はその構造内に5〜6員環の飽和複素環を取り入れたり、アミンの置換環のアルキレン環の上、または環内に親水性部分を有するものである。

従って、1つの観点から見れば本発明は、次の式Iの化合物またはそのキレート体または塩を提供するものである。



(ここでXは、結合、酸素または硫黄原子または式C(R¹)₃またはNR¹の基を表し；R¹の各々は同一または異なってもよく、水素原子、式OR²またはNR²R³の基、または場合によりヒドロキシル基によりまたは式NR²R³またはCONR²R³の基により置換されたアルキルまたはアルコキシアルキル基を表し；R²の各々は同一または異なってもよく、水素原子または、場合によりヒドロキシル基またはアルコキシ基によりモノ-またはポリ-置換されたアルキルまたはアルコキシ基を表し；R³の各々は同一または異なってもよく水素原子、場合によりモノ-、またはポリ-ヒドロキシル化されたアルキル基または式CR⁴Yの基を表し；Yは式COZ、CON(OH)R⁴、POZ、またはSO₂Zの基を表し；そしてZは式OR⁴、NR⁴R⁵の基、または



を表し、

ここでR¹¹は同一または異なってもよく水素原子、ヒドロキシル基または場合によりヒドロキシル化されたアルキル基であり、sは0、1または2であり、そしてWはC(R¹¹)₃、NR¹¹基または酸素原子であるものとし；R⁴の各々は同一または異なってもよく、水素原子または場合

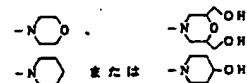
によりモノまたはポリヒドロキシル化されたアルキル、アルコキシアアルキルまたはポリアルコキシアアルキル基を表す；ただし、sが0である場合に生じる5員環素環において、Wは CH_2R^1 基であるものとし、Xが結合かまたは CH_2R^1 基を表す場合において少なくとも1つの基 R^1 または R^2 は水素原子または非置換アルキル基以外のものを表すものとする。

本発明の化合物において、他に断らない限り $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 基および R^1 基におけるアルキルまたはアルキレン部分は、直鎖のものであってもまたは分枝鎖のものであってもよく、そして好ましくは炭素原子1〜8個、特に好ましくは炭素原子1〜6個、そして最も好ましくは炭素原子1〜4個を含有するものである。置換基がそれ自身場合によりヒドロキシル基またはアルコキシ基で置換される場合は、モノ置換またはポリ置換であってよく、ポリ置換の場合はアルコキシまたはヒドロキシル置換基はアルコキシ置換基により担持されていてもよい。

本発明の化合物が1個またはそれ以上の親水性の R^1 または R^2 基をとり入れる場合、これらの基は炭素原子1〜8個の直鎖、特に好ましくは炭素原子1〜6個を有する直鎖または分枝鎖部分であることが好ましい。親水性の基としては、アルコキシ、ポリアルコキシ、ヒドロキシアアルコキシ、ヒドロキシポリアルコキシ、ポリヒドロキシアアルコキシ、ポリヒドロキシル化ポリアルコキシ、ヒドロキシアアルキル、ポリヒドロキシアアルキル、アルコキ

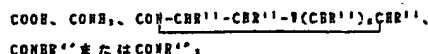
シアアルキル、ポリアルコキシアアルキル、ヒドロキシル化アルコキシアアルキル、ポリヒドロキシル化アルコキシアアルキル、ヒドロキシル化ポリアルコキシアアルキル、またはポリヒドロキシル化ポリアルコキシアアルキル基であってもよい。然しながら、さらにモノヒドロキシアアルキルまたはポリヒドロキシアアルキル基が好ましい。親水性基は、親水性を増加させるのに役立ち、本発明のキレート化剤と共に形成する金属キレートの親油性を減少させるので、式1の化合物は少なくとも1個、好都合には1〜4個の、そして好ましくは1、2または3個の親水性の R^1 または R^2 基を含有するのが好ましい。従って、本発明の化合物は親水性基として、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2,3,4-トリヒドロキシブチル、1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-ヒドロキシエトキシメチル、メトキシエトキシメチル、(2-ヒドロキシ-エトキシ)エチル等を包含する。

本発明による化合物中にある基Zが窒素の付いた複素環である場合、特に次式を有するのが好ましい。



式1の化合物において、基Yは好ましくはカルボン酸

またはアミド基、例えば次式



の基を表す（ここで R^1 は、アルキルまたはモノもしくはポリヒドロキシアアルキル基、例えば、 C_{1-6} アルキル基、場合により1、2、3または4ヒドロキシル基を有するアルキル基である）。特に、求核のアミンの置換、すなわち、2個の CH_2Y 基を担持するものは、Yがアミドである CH_2Y 基を担持することが好ましい。Yがカルボニル基である場合、式1の化合物は便利にはYが-COOHを表す塩またはキレート塩を形成することができる（ここで、 R^1 は一価陽イオンまたは多価陽イオンの一部分であり、例えばアンモニウムまたは置換アンモニウムイオンまたは金属イオン、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属イオンである）。特に R^1 は、有機塩基、例えばメグミンまたはリジンから誘導される陽イオンであることが好ましい。このような塩またはキレート塩においては、カルボキシル基の1個またはそれ以上は（必ずしも全てである必要はない）COOH基に変換されるものである。

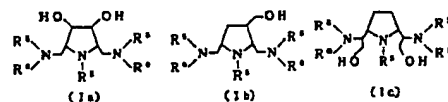
特に式1の化合物におけるイオン-形成基Yの数は式1の化合物によってキレート化される金属種の原子価に等しくなるように選ばれることが好ましい。従って、例えば、 Cd(II) がキレート化されるべき場合、式1の化合物（またはその塩）は3個のイオン-形成性のY基、例えば、-COOH（または-COOH）を含有するのが好ましい。こ

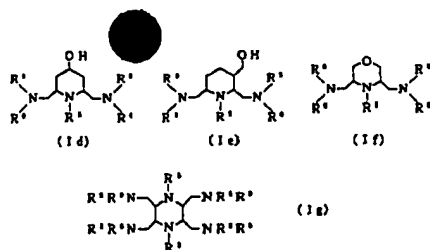
うにして金属キレートは、このような化合物の溶解した形態においても浸透圧が低く、それらの毒性がそのイオン同族体に比若く低減されていることから中性金属種として、好ましい形態で形成されるのである。

全てのY基のカルボキシル基がこのような化合物の-COOH基または塩もしくはアミドである式1の化合物は、このような化合物の金属キレート塩を含有する組成物が容易に、例えばオートクレーブ処理により滅菌することができると特に好ましい。

本発明による特に好ましい化合物の中には、式1の化合物およびその金属キレート塩と塩が包含される。ここで R^1 は水素原子、ヒドロキシル基、またはヒドロキシアアルキル基を表し、 R^2 は水素原子またはヒドロキシル化アルキル基を表し、 R^3 は水素原子または式 CH_2Y の基を表し、Xは結合、炭素原子、場合によりヒドロキシル化されたメチレン基または基 R^5 を表し、Yは式COZ基を表し、Zはヒドロキシル基または R^6R^7 基を表している（ここで R^6 は水素原子または場合によりヒドロキシル化されたアルキル基を表す）。

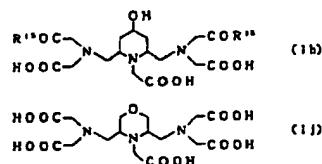
本発明による特に好ましい化合物は次式の化合物およびその金属キレート塩および塩を包含する





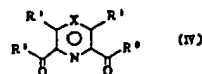
(ここでR¹はCH₂COOHを表し、R²はCH₂COOH、CH₂CON(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂OHまたはCH₂CONR²を表し、そしてR³はCH₂、CH₂CH(OH)CH₂OHまたはCH(CH₂OH)₂を表しており、H²R²は-NCH₂CH(R¹)(CH₂R¹)₂CH₂基を表し、ここでWは、酸素原子または基CH₂またはCOOH基を表し、sは0または1であり、R¹は水素であるか、またはsが1であり、Wが酸素である場合に、各々のR¹はまたC₁-ヒドロキシルアルキル基を表してもよい)。

本発明による特に好ましい化合物は、次式の化合物およびそのキレート錯、例えばCd²⁺とのキレート錯およびその塩類を含む。



b) 式Iの化合物をそのキレート錯体または塩に置き換える。

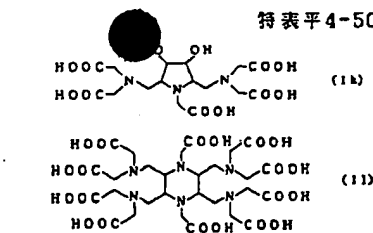
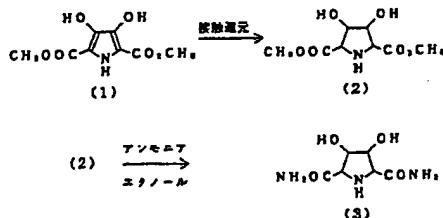
式IIの化合物は、式IVの不飽和の出発化合物



(ここでR¹はヒドロキシル基または式R¹の基を表し、各々のR²は同一または異なってもよく、水素原子または場合によりヒドロキシル化されたアルキル基を表す)から

1) 複素環の接触還元、2) アミド生成(必要な場合)および3) アミド官能基のアミンへの還元(場合により、式IIに示されるカルボキシル基の炭素をR¹基で置換することを含む)によって調製される。これらの方法の段階は、この順序で実施する必要はない。

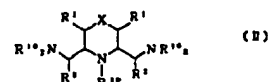
式Iの化合物を調製するためのスキームとして次のものが説明のために示される。



(ここでR¹は、NECH₃またはN(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂OHである)。

もう1つの観点から見ると、本発明はまた本発明の化合物を調製するための方法を提供するものであり、その方法は次の1つまたはそれ以上の工程からなっている：

a) 式IIの化合物



(ここでX、R¹およびR²は前に定義した通りであり、R³は水素原子または基CH₂Yであり、ここでYは前に定義した通りである。但し少なくとも1個の水素が置換に結合しているものとする)

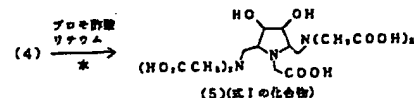
を置換に結合している水素をCH₂Y基で置換するのに役立つ化合物、例えば式IIIの化合物



(ここでLは求核性置換基、例えば塩素、臭素または炭素のようなハロゲン原子である)と反応させ、そして

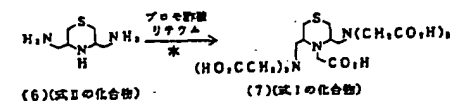


(4)(式IIの化合物)



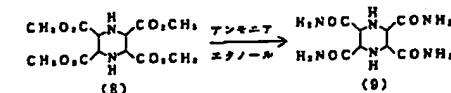
(5)(式Iの化合物)

出発化合物(1)は、FahlstroemによるArkiv. Kemi. 11 (1957) 251に記載されている。接触還元によるアミド化反応、還元反応およびアルキル化反応で化合物(5)が生成されこれは本発明による化合物である。

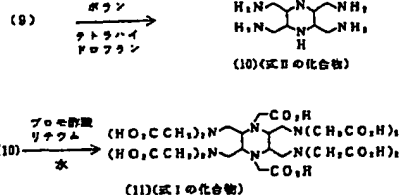


(7)(式Iの化合物)

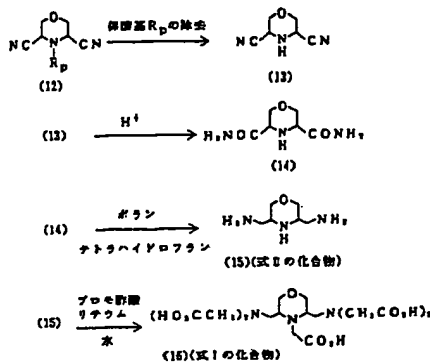
出発化合物(6)は、ErenovによるZh. Org. Khim. 21 (1985) 2238に記載されている。アルキル化反応で化合物(7)が生成され、これは本発明による化合物である。



(9)

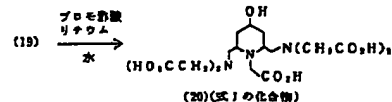
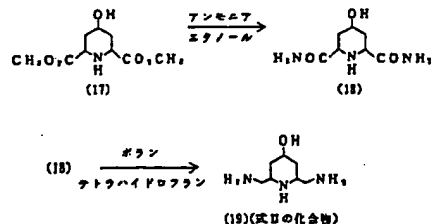


出発化合物(8)は、WilliamsらによるJ. Org. Chem. 37(1972)2963に記載されている。アミド化反応、還元反応およびアルキル化反応で化合物(11)が生成されこれは本発明による化合物である。



出発化合物(12)は、ActonらによるJ. Med. Chem. 27

(1984) 638に記載された化合物と類似した方法で調製される。脱保護基化反応、加水分解反応、還元反応およびアルキル化反応で化合物(16)が生成されこれは本発明による化合物である。

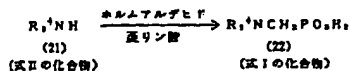


出発化合物(17)は、HermannらによるHelv. Chim. Acta 59(1976) 626に記載されている。アミド化反応、還元反応およびアルキル化反応で化合物(20)が生成され、これは本発明による化合物である。

酢酸残基以外のC₂、Y部分の導入は、例えば次のように行うことができる：

a) ホスホン酸部分を導入するために、E. HoedritzerらによるJ. Org. Chem. 31(1966)1603に記載されているα-アミノホスホン酸合成のための一般的方法を使用す

ることができる。



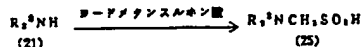
(ここでR₁¹NCH₂Yは式Iの化合物である)。

b) ヒドロキサン酸部分を導入するために、P. N. TurowskiらによるInorg. Chem. 27(1988)474に記載されているヒドロキサン酸への活性化酸基置換のための一般的方法を使用することができる。



(ここでR²N(CH₂COOH)CH₂Yは式Iの化合物である)。

c) スルホン酸部分を導入するために、アミノ官能基の例えばヨードメタンスルホン酸を用いるアルキル化反応により合成を行うことができる。



上述したように、式IIの化合物を調製するための出発物質は、便宜上不飽和の例えば、芳香族、複素環化合物であってよい。芳香族複素環化合物の脱保護基化のための方法は、MishikiらによるTetrahedron Letters 23(1982) 193およびJaiserによるJ. Org. Chem. 49(1984) 4203およびその他に記載されている。

ヒドロキシル基のR³基またはR⁴基への置換は、慣用的な方法、例えばアルキル化反応によって行うことができる。

式Iのアミド誘導体は、EP-A-250358またはEP-A-299755と類似の方法によりオリゴ酸から調製することができる。

Yがホスホン酸である式Iの化合物は、式IIのアミン類をホルムアルデヒド/亜リン酸との反応、例えばHoedritzerによるJ. Org. Chem. 31(1966)1603に記載のように反応させることによって合成することができる。同様にYがヒドロキサン酸またはスルホン酸である式Iの化合物は、ヨードメタンスルホン酸を用いるアミン還元によってTurowskiらによるInorg. Chem. 27(1988) 474に記載のように合成することができる。

式Iのキレート(chelants)は、例えばいくつかキレートしうる基を有するポリリジンまたはポリエチレンジアミンのような器官特異性の生体分子またはバックボーンポリマーであっていくつかのキレート基を有する高分子または重合体に1つのYまたはR¹またはR²基に代えて結合または連結基を置き換えることにより2官能性キレートまたはいくつかの独立したキレート基を含有する化合物の基として使用しうるものでありそしてそれ自身で高分子に結合して二官能性のポリキレートを生成しうる。このような式Iの化合物の高分子誘導体およびその金属キレートおよび塩も、更に本発明の態様を形

成するものである。

式 I 化合物の高分子またはバックボーンポリマーへの連結は、任意の慣用的方法、例えば Krejcarek らの混合酸無水物法 (Biochemical and Biophysical Research Communications 77: 581 (1977) 参照)、Bastovich らの環状酸無水物法 (Science 220: 513 (1983) およびその他参照)、Hearnes らの骨格炭化法 (Anal. Biochem. 142: 68 (1984) およびその他参照) によるかおよび Schering (EP-A-321516 参照) および Wycomed による WO-A-89/06979 において例えば記載したような連結分子の使用によって実施することができる。

塩とキレートとの生成反応は、慣用的な方法で行うことができる。

本発明のキレート剤は、解毒作用または金属キレート生成における用途に対して特に好適であり、このキレートは、例えば生体内または生体外の磁気共鳴 (MR)、X-線または超音波診断 (例えば、MR 画像形成および MR 分光学)、またはシンチグラム (放射線分布図) 撮影のためのコントラスト剤中にまたはコントラスト剤としてあるいは放射線療法のための治療剤として使用できるのであり、このような金属キレート類は本発明のさらに別の態様を形成するものである。

重金属原子またはイオンを含有する本発明の化合物の塩またはキレート結晶は、特に診断用画像形成もしくは治療に有用である。特に原子番号 20~32、42~44、49

重金属類の解毒化における用途のためには、キレート剤は生理的に許容しうる対イオンを有する塩の形で、例えばナトリウム、カルシウム、アンモニウム、亜鉛またはマグネシウムの塩の形で、例えば亜鉛またはカルシウムを有する式 I の化合物のキレートのナトリウム塩として使用されなければならない。

金属キレートを通しての電荷を有している場合、例えば従来の技術の Gd-DTPA の場合には、便宜的には生理学的に許容しうる対イオンとの塩の形態、例えば無機酸または有機酸から誘導されるアンモニウム、置換アンモニウム、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のカチオンまたはアニオンの塩の形で使用されるであろう。

この発明の更に別の態様から見て、本発明は金属キレートからなる診断剤または治療剤を提供するものであり、そのキレート化する本体は少なくとも 1 個の薬用のまたは動物 (薬) 用の塩体または賦形剤と共に、またはそれによる調剤への適応に、またはヒトか動物への用途に対する制限的調剤中に包含される本発明による化合物の医薬品である。

もう 1 つの別の態様から見ると、本発明は生理学的に許容しうる対イオンとの塩または弱い結晶の形の本発明によるキレート剤からなる解毒剤を提供するものであり、少なくとも 1 個の薬用のまたは動物用の塩体または賦形剤と共に、またはそれによる調剤への適応に、またはヒトか動物への用途のための制限的調剤中に包含される

および 57~59 の金属との塩または結晶が好ましい。

MR-診断用のコントラスト剤としての用途に対しては、キレート化された金属類は特に安定性種、その金属は便宜的には遷移金属またはランタニド、好ましくは原子番号、21~29、42、44 または 57~41 を有することが好適である。金属種がユーロビウム、ガドリニウム、ジスプロシウム、ホルミウム、クロム、マンガンまたは鉄である金属キレート類が特に好ましく、 Gd^{3+} 、 Eu^{3+} および Dy^{3+} がとりわけ好ましい。このような用途に対して、便宜的には放射能活性に関しては非放射性である常磁性金属類であることが特徴的であるが、MR-診断用コントラスト剤として必要とされることもまた望まれることでもないのである。X線用または超音波用コントラスト剤としての用途のために、キレート化金属類は重金属類、例えば非放射性金属で原子番号が 37 より大きく、50 よりさらに大きい、例えば Dy^{3+} が好ましい。

シンチグラフィ (放射能分布図撮影) および放射線療法における用途のためには、キレート化金属類は勿論放射性であるべきであり、任意の従来の結晶化しうる放射性金属同位元素、例えば、 ^{99}Tc (テクネチウム) または ^{111}In (インジウム) を使用することができる。放射線療法のためには、キレート剤は、例えば ^{67}Cu (銅) を有する金属キレートの形態であってもよい。

ものから構成されている。

本発明の診断剤および治療剤は、慣用の製薬または動物用の調剤用助剤、例えば安定剤、抗酸化剤、渗透圧調節剤、緩衝剤、pH 調節剤と共に調剤してもよく、非経口または経腸投与、例えば外部排出管を有する体腔、例えば胃腸管、膀胱または子宮中への注射または注入もしくは直接投与に適した形態にするのがよい。従って本発明の調剤は、従来の調剤用投与形態、例えば錠剤、カプセル、粉末、溶液、懸濁液、分散液、シロップ、漿液等であってよい。然しながら、生理学的に許容しうる分散液、例えば注射用水での溶液、懸濁液および分散液が一般に好ましい。

薬剤が非経口的投与のために調剤される場合、キレート塩またはキレート剤塩をとり入れる分散液は等張性かまたはいくらか高張性であるのが好ましい。

診断剤または治療剤が毒性の金属種、例えば重金属イオンのキレートまたは塩からなる場合、僅かなキレート剤の過剰、例えば Schering により DE-A-3540708 に論ぜられているように、よりさらに好ましくはこのようなキレート剤のカルシウム剤の僅かな過剰を調剤内に包含することは望ましい。

MR-診断のための検査で、本発明の診断剤がもしも溶液、懸濁液または分散液の形態をとるならば、一般的に金属キレートを μ 当たり 1 マイクロモル~1.5 モルの範囲の濃度で、好ましくは 0.1~700 ミリモルの範囲の濃度で

含有される。加えて、この診断剤は投与する前に増大するべく、より濃縮した形で供給することもできる。本発明の診断剤は便宜的には体重のkg当たり金属量の 10^{-4} 〜3ミリモルの用量、例えば体重のkg当たり約1ミリモルジスプロシウムの量で投与するのがよい。

X-線検査のためには、コントラスト剤の用量は一般により高くあるべきであり、シンテグラフィーによる検査のためのその用量はX線診断に対するものよりは一般により低くあるべきである。放射線療法および解毒化のためには、慣用的な用量を使用するのがよい。

更に別の態様から見て、本発明はヒトまたはヒト以外の動物のからだの増強された画像を形成させる方法を提供するものであり、この方法は本発明による診断剤を前記からだに投与することおよび少なくともその一部においてX-線、IR-診断、超音波またはシンテグラフィーの画像を形成させることよりなっている。

更に別の態様から見て、本発明はヒトまたはヒト以外の動物のからだに悪化した放射線療法の方法を提供するものであり、この方法は本発明によるキレート剤を有する放射性金属量のキレート剤を前記からだに投与することよりなっている。

更に別の態様から見て、本発明はヒトまたはヒト以外の動物のからだに行われる重金属の解毒化の方法を提供するものであり、この方法は本発明によるキレート剤を前記からだに生理学的に許容しうる対イオンを有する弱

い結晶またはその形で投与することよりなっている。

なお更に別の態様から見て、また本発明はヒトまたはヒト以外の動物のからだに行われる画像形成、解毒化または放射線療法の方法において、用いる診断剤または治療剤の製造において本発明による化合物の使用、特に金属キレートの使用を提供するものである。

なお更に別の態様から見て、本発明は本発明の金属キレート剤の調製方法を提供するものであり、そしてこの方法は式Iの化合物またはその塩(例えば、ナトリウム塩)またはそのキレートと、少なくともも緩やかに溶ける該金属の化合物、例えば塩化物、酸化物または炭酸塩とを溶媒中で混合することよりなっている。

更に別の態様から見て、本発明は本発明の診断剤または治療剤の調製方法を提供するものであり、この方法は本発明による金属キレートまたは生理学的に許容しうるその塩を、少なくとも1個の製薬用のまたは動物用の担体または賦形剤と共に混合することよりなっている。

なおその上の別の態様から見て、本発明は本発明の解毒剤の調製方法を提供するものであり、この方法は本発明によるキレート剤を、少なくとも1個の製薬用または動物用の担体または賦形剤と共に生理学的に許容しうる対イオンを有する塩の形で混合させることよりなっている。

上に述べた全ての資料の開示は、参考文献としてここ

に組み入れられる。

本発明は更に次の非限定実施例によって説明される。他に指示がない限り、ここに与えられた全ての比率およびパーセンテージは重量によるものであり、全ての度数は摂氏で示される。

実施例 1

4-ヒドロキシ-2,6-ピペリジンメタンアミンペンタ酢酸

a) ケリダミック酸-ジエチルエステルの合成

ケリダミック酸(chelidonic acid) 25g (0.135モル)とエタノール500mlとをこの懸濁液中に乾燥塩化水素をバブルさせながら還流させた。得られた透明な溶液を真空中で濃縮し、水から結晶させ、白色結晶25.0g(77%)を得た。融点、123〜124℃。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)デルタ=14.01(CH_2); 63.0(CH_2); 118.31(CH); 162.95(C=O)。

b) ケリダミック酸-ジアミド

ケリダミック酸-ジエチルエステル3g (0.013モル)を等量のメタノールと過アンモニア水溶液の45ml中に溶解し、圧力瓶中で100℃で72時間加熱した。得られた溶液を濃縮し、過アンモニア水溶液/メタノールから再結晶させた。収量: 1.3g (58%)、融点、330〜335℃。FAB-MS: 182 ($m+1$)。

c) 4-ヒドロキシピペリジンジカルボキサミド

無水エタノール(100ml)中のケリダミック酸ジアミド(0.38g/2.1ミリモル)の溶液を65℃で3気圧の水素圧

力で5%ロジウム-カーボン(0.22g)の存在下に水素化させた。17時間後、触媒を濾過して除去し、溶液を蒸発させた。残留物を水(50ml)に溶解した。懸濁液を濃縮し、溶液を蒸発乾燥させて、炭酸化合物を得た。収量: 0.21g(53.4%)。構造は $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$)により確認された: 35.33, 55.58, 65.31, 166.57ppm。

d) 4-ヒドロキシ-2,6-ピペリジンジメタンアミン

4-ヒドロキシ-2,6-ピペリジンジカルボキサミド(0.21g/0.11ミリモル)をテトラヒドロフラン(THF)に溶解し、THF中のボラン溶液(20ml/1M/20ミリモル)を加えた。混合物を一夜還流し、ついでメタノール(5ml)を0℃で加えた。溶液を除去した。再びメタノール(5ml)を加え、溶液を乾燥近くまで蒸発させた。残留物を塩化水素ガスで飽和した乾燥エタノール(20ml)で処理し、2時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、0℃まで冷却した。結晶性生成物を集め、真空中に乾燥した。収量: 0.21g (71%)。MS(IP 70 eV, CI- NH_3): ($M+1$) = 160。

e) 4-ヒドロキシ-2,6-ピペリジンメタンアミンペンタ酢酸

4-ヒドロキシ-2,6-ピペリジンメタンアミン(10ミリモル)を水(10ml)に溶解した。pHを4M水酸化リチウムを用い、10に調整し、水(10ml)中のブロム酢酸(55ミリモル)と水酸化リチウム(55ミリモル)との溶液をその攪拌した混合物に周囲温度で徐々に添加した。

pHを水酸化リチウム水溶液でアルカリ側(8~10)に保ちながら、温度を漸次4時間かけて85℃まで昇温させた。溶液を周囲温度に冷却するにまかせ、濃臭化水素酸で中和し、強カチオン交換体(AG 50×4)に食荷し、6 Mアンモニア水溶液で溶出させた。溶出液を蒸発させた後、粗製生成物を水に溶解し、凍結乾燥させ、表題化合物を得た。

実施例 2

3,5-チオモルホリノジメタンアミンベンタ酢酸

3,5-チオモルホリノジメタンアミン(10ミリモル)(A. V. ErenevによりZh. Org. Khim. 21 (1985) 2239に記載してあるように)を水(10ml)に溶解させた。pHを4 Mの水酸化リチウムで10に調整し、プロモ酢酸(55ミリモル)と水酸化リチウム(55ミリモル)を水(10ml)に溶解した溶液を徐々にその塩拌した混合物に周囲温度で添加した。pHを水酸化リチウム水溶液でアルカリ側(8~10)に保ちながら、温度を4時間かけて85℃まで昇温させた。溶液を周囲温度に冷却し、濃臭化水素酸で中和し、強カチオン交換体(AG 50×4)に食荷させ、6 Mアンモニア水溶液で溶出させた。溶出液を蒸発させた後、粗製生成物を水に溶解し、凍結乾燥させ、表題化合物を得た。

実施例 3

2,6-ビス-アミノメチル-4-ヒドロキシ-N,N',N"-ペンタキスカルボキシメチル-ビペリジン

リジン-トリ塩酸塩

c)からのジアミド(5.5g, 29.4ミリモル)を室温下、0℃でTHF中(500ml)の1 Mボラン中に懸濁させた。攪拌しながら1時間たった後、無色の溶液を一夜凍結させ、周囲温度に冷却した。メタノール(500ml)を注意深く添加した。溶液を蒸発させ、透明な油分とし、メタノール(275ml)と濃塩酸(11ml)を加えた。2時間還流させた後、溶液を蒸発させ、残留物を200mlの蒸留水に溶解した。水層を100mlのクロロホルムで2回洗浄し、蒸発させ、白色結晶の表題化合物の6.8g(86%)を得た。FAB/MS: 160(M+1), 268(M-360)。NMRでその構造を確認した。

e) 2,6-ビス-アミノメチル-4-ヒドロキシ-N,N',N"-ペンタキス-カルボキシメチル-ビペリジン

別法A:

d)からのアミン塩酸塩(5.0g, 18.6ミリモル)を室温下、乾燥アセトン中で乾燥炭酸カリウム(30.9g, 223ミリモル)と共に懸濁させ、30分間激しく攪拌した。アセトン200ml中のプロモ酢酸第3ブチルエステル(21.8g, 111.7ミリモル)の溶液を徐々に添加し、反応物を一夜攪拌した。さらに炭酸カリウムの15gを加え、反応物を3時間還流させた。冷却後、反応物を濾過し、濾液を蒸発させ、褐色油とし、これをシリカゲルでのクロマトグラフにかけて黄色油の8.5gを得た。FAB/MS: 730(M+

a) ケリダミック酸ジエチルエステル

ケリダミック酸(25g, 0.136モル)の乾燥エタノール500ml中の懸濁液に乾燥塩化水素を過量添加が透明になる迄バブルさせた。濃縮させ、水から再結晶させ、白色結晶25.0g(77%)を得た。融点、123~124℃。NMRでその構造を確認した。

b) 2,6-ビスエチロキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ビペリジン

a)(20.0g, 83.6ミリモル)からのジエステルを乾燥エタノール(200ml)に溶解させた。溶液を10バールの圧力でロジウム-アルミナ触媒(4.0g)存在下、67℃で20時間水素化させた。冷却後、溶液を濾過し、蒸発させ、黄色油を得る。その粗製油を逆相クロマトグラフィーで精製し、黄色油の10.8g(53%)を得た。FAB/MS: 246(M+1)。NMRでその構造を確認した。

c) 2,6-ビス-アミノカルボニル-4-ヒドロキシ-ビペリジン

b)(9.9g, 40.5ミリモル)からのジエステルを乾燥エタノール中の140mlの4 Mアンモニア水溶液に溶解し、オートクレーブ中に入れた。100℃で2時間攪拌した後、溶液を冷却させ、白色沈殿を濾過し、乾燥エタノールで洗浄した。真空下乾燥させ、白色固体5.6g(74%)を得た。融点252~256℃, FAB/MS: 188(M+1)。NMRでその構造を確認した。

d) 2,6-ビス-アミノメチル-4-ヒドロキシ-ビペ

リジン。

これをメチレンクロリド100mlに溶解させ、トリフルオロ酢酸100mlをゆっくりと添加した。3時間攪拌した後、溶液を蒸発させ、油状とした。これをエーテル中で周囲になじむまでの時間攪拌し、固体を濾過し、乾燥させ、黄色の固体の5.3g(63%)を得た。FAB/MS: 427(M-Na)。

別法B:

d)からアミン塩酸塩(5.0g, 18.6ミリモル)を水に溶解させ、4 M水酸化リチウム水溶液でpHを9に調整した。プロモ酢酸(16.5g, 118.7ミリモル)を水酸化リチウムで注意深くリチウム塩に変換させ、攪拌しながら前記アミンに加えた。pHは9~10の間に保った。3時間後、反応(物)を5時間で80℃まで加熱し、ついで室温、pH9.5で一晩攪拌した。反応混合物を水中のDowex 50W×4イオン交換体を用い2時間処理した。その樹脂(イオン交換体)を溶媒から分離し、水で洗浄し、1時間25%アンモニア水溶液で処理した。樹脂を分離し、溶液の方を濃縮させ、黄色の固体の4.6g(55%)を得た。FAB/MS: 450(M+1)。

実施例 4

2,6-ビス-アミノメチル-4-ヒドロキシ-N,N',N"-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス-メチル-アミノカルボニルメチル-ビペリジン

実施例3のc)Aからの固体(1.05g, 2.2ミリモル)を

室温下、乾燥ヒソジン7.5gに溶解させ、無水酢酸(0.75g, 7.94ミリモル)を徐々に添加した。2.5時間後、乾燥エーテル30gを加え、沈殿を傾倒により分離させ、エーテルで洗浄した。固体をメチルアミン(水中40%)30gに加え、反応物を一夜攪拌した。蒸発させた後、粗製生成物を蒸留水25gに溶解し、pHを1M塩酸を用いて3.0に調整した。エタノールとイソプロパノールの1:1の混合物を沈殿が完全に出なくなるまで加えた。固体を濾過し、乾燥させ、黄色の固体0.58g(56%)を得た。FAB/MS: 475 (M)。

実施例 4.1

2,6-ビス-アミノメチル-4-ヒドロキシ-N,N',N"-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス-ジメチルアミノカルボニルメチル-ペリジン

ビス-ジメチルアミドは、実施例3のf)の記載と類似した方法で同一量反応させることにより調製され0.62g(56%)が得られた。FAB/MS: 503 (M)。

実施例 4.2

2,6-ビス-アミノエチル-4-ヒドロキシ-N,N',N"-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス-(メチル(2,3-ジヒドロキシプロピル)-アミノカルボニルメチル-ペリジン

ビス-メチルアミノプロパンジオールアミドは実施例3のf)の記載と類似した方法で、同一量反応させることにより水中の40%メチルアミンが加えられる点まで行な

リチウムアルミニウムヒドライド(10g, 254ミリモル)を200gの乾燥THFに懸濁させ、室温下、0℃に冷却した。乾燥THF(200g)に溶解した3-カルボキサミド-5-シアノ-4-ベンジルメルホリン(4.3g, 17.6ミリモル)を滴下して加えた。混合物を43時間還流させ、ついで0℃に冷却し、水(10g)、15%水酸化ナトリウム溶液(10g)および水(10g)を滴下して加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、冷却し、蒸発乾燥させた。ついで6M塩酸を加え、混合物を蒸発乾燥させた。粗製生成物を無水エタノールから再結晶させ、塩酸塩として単離した。収量: 3.8g(59%)。FAB/MS: 236 (M+1)。

c) 3,5-ビス-アミノメチル-メルホリン

3,5-ビス-アミノメチル-4-ベンジルメルホリン(1.3g, 5.5ミリモル)をメタノール(50g)に溶解した。ギ酸アンモニウム(1.4g, 22ミリモル)とパラジウム-活性炭(10%, 5g)を加えた。反応混合物を室温下、50℃で3時間攪拌した。ついで触媒を濾過し、数度メタノールの小部分で洗浄し、溶液を蒸発乾燥させた。そのトリ-アミンをそのまま次の反応工程に使用した。FAB/MS: 146 (M+1)。

d) 3,5-ビス-アミノメチル-N,N,N',N"-第3-ブチルペンタキス-カルボキシメチル-メルホリン

3,5-ビス-アミノメチル-メルホリン(0.36g, 2.5ミリモル)、トリエチルアミン(TEA)(2.53g, 25ミリモ

ル)およびプロモ酢酸第3ブチル(4.88g, 25ミリモル)をジクロロメタン中で一夜室温で攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で3回洗浄した。有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸留化合物をシリカカラムで精製後単離した。溶液、酢酸エチル。収量: 0.80g(50%)。FAB/MS: 717 (M+1)。

実施例 5

3,5-ビス-アミノメチル-N,N,N',N"-ペンタキス-カルボキシメチル-メルホリン

a) 3-カルボキサミド-5-シアノ-4-ベンジルメルホリン

ベンジルアミン(19.3g, 180ミリモル)を水(250g)に溶解した。6M塩酸を加えてpHを中性に調整した。水(1500g)を加え、溶液を氷/水混合物上で冷却した。シアン化ナトリウム(17.6g, 360ミリモル)を水(50g)に溶解させ、その溶液を加えた。2,2'-オキシビスアセトアルデヒド(18.4g, 180ミリモル)(J. Med. Chem. 27 638(1984)に従って調製)を水(200g)に溶解させ、ついで滴下して加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、0℃で一夜静置した。白色沈殿が生じ、この沈殿を濾過し、THF(50g)で処理した。THF層を冷却し、蒸留化合物が沈殿した。収量: 10.4g(24%)。FAB/MS: 246 (M+1)。

b) 3,5-ビス-アミノメチル-4-ベンジルメルホリン

ル)およびプロモ酢酸第3ブチル(4.88g, 25ミリモル)をジクロロメタン中で一夜室温で攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で3回洗浄した。有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸留化合物をシリカカラムで精製後単離した。溶液、酢酸エチル。収量: 0.80g(50%)。FAB/MS: 717 (M+1)。

c) 3,5-ビス-アミノメチル-N,N,N',N"-ペンタキス-カルボキシメチル-メルホリン

d)からの第3ブチルで保護されたペンタ酸(1.8g, 1.4ミリモル)をTPA(10g)とジクロロメタン(10g)の混合物中に溶解し、室温で一夜攪拌した。溶液を濃縮し、ジエチルエーテルで処理した。蒸留化合物は白色生成物として単離した。収量: 0.87g(80%)。FAB/MS: 486 (M+1)。

実施例 6

3,5-ビス-アミノメチル-N,N,N',N"-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス-メチル-カルボニルメチル-メルホリン

a) 3,5-ビス(1'-(N-メチル-2,6-ジオキソメルホリン))-メルホリン-4-酢酸

上述の実施例からのペンタ酸(0.16g, 0.36ミリモル)をピリジン(1.5g)に溶解し、無水酢酸(0.14g, 1.39ミリモル)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、ジエチルエーテルに加えた。蒸留化合物を単離した。収量: 0.10g(70%)。

b) 3,5-ビス-アミノメチル-N,N',N'-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス(メチル-カルバモイルメチル)-モルホリン

3,5-ビス-[1'-(N-メチル-2,6-ジオキソモルホリン)]-モルホリン-4-酢酸(0.10g, 0.25ミリモル)を0℃で少量ずつ水(10ml)中のメチルアミン(40%)の溶液に加えた。溶液を周囲温度で一晩攪拌し、溶液を蒸発させた。収量: 0.112g(97%)。FAB/MS: 462(M+1)。

実施例 6.1

2,6-ビス-アミノエチル-N,N',N'-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス(N'-メチル-2',3'-ジヒドロキシプロピル)カルバモイルメチル-モルホリン

DMA(2ml)に溶解した3,5-ビス-[1'-(N-メチル-2,6-ジオキソモルホリン)]-モルホリン-4-酢酸(0.28g, 0.64ミリモル)を室温下、0℃でDMA(1.5ml)中のN-メチル-アミノプロパン-2,3-ジオール(0.14g, 1.3ミリモル)の溶液に加えた。溶液を周囲温度で一晩攪拌し、ジエチルエーテルとクロロホルムの混合物に加えた。蒸発化合物を白色固体として単離した。収量: 0.37g(95%)。FAB/MS: 611(M+1)。

実施例 6.2

2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N'-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス-N'-メチル-(2',3'-ジヒドロキシプロピル)-カルバモイルメチル-モルホリン

b) 2,5-ビス-カルボキサミド-3,4-ジヒドロキシピロリジン

2,5-ビス-エトキシカルボニル-3,4-ジヒドロキシピロリジン(0.19g, 0.78ミリモル)をアンモニア(60ml)で飽和させたエタノール中に溶解し、オートクレーブ中、80℃で24時間加熱した。蒸留液を周囲温度まで冷却した後、白色結晶を濾過し、エタノールで洗浄し、真空下乾燥させた。収量: 0.07g(50%)。融点: 220~225℃。FAB/MS: 190(M+1)。

c) 2,5-ビス-メタンアミン-3,4-ジヒドロキシピロリジントリ塩酸塩

2,5-ビス-カルボキサミド-3,4-ジヒドロキシピロリジン(0.07g, 0.37ミリモル)をTBF(40ml, 1M)中のボロンの溶液に溶解させた。混合物を一晩還流させ、ついで0℃でメタノール(45ml)を加えた。溶液を蒸発させた。再び、メタノール(15ml)を加え、溶液を蒸発させた。残留物を乾燥エタノール(50ml)に溶解し、塩化水素(ガス)で飽和し、1時間室温下加熱させた。蒸留液を周囲温度に冷却した後、白色沈殿を濾過し、エタノールで洗浄し、真空下乾燥させた。収量: 0.07g(70%)。融点: 230~240℃。FAB/MS: 162(M+1-3HCl)。

d) 2,5-ビス-アミノメチル-ペンタキス-カルボキシメチル-3,4-ジヒドロキシピロリジン

c)からのアミン塩酸塩(0.70g, 0.26ミリモル)を室温下、乾燥炭酸カリウム(0.65g, 4.68ミリモル)と共に乾

DMA(1.5ml)に溶解した3,5-ビス-[1'-(N-メチル-2,6-ジオキソモルホリン)]-モルホリン-4-酢酸(0.30g, 0.64ミリモル)をDMA(0.5ml)中の2'-メチルアミノ-2-ヒドロキシ-ジエチルエーテル(J. Chem. Soc. London 532(1947)に従って調製した)(0.038g, 1.28ミリモル)の溶液に室温で加えた。溶液を周囲温度で一晩攪拌し、ジエチルエーテルとクロロホルムの混合物に加えた。蒸発化合物を白色固体として単離した。収量: 0.38g(93%)。FAB/MS: 639(M+1)。

実施例 7

2,5-ビス-アミノメチル-ペンタキス-カルボキシメチル-3,4-ジヒドロキシピロリジン

a) 2,5-ビス-エトキシカルボニル-3,4-ジヒドロキシピロリジン

2,5-ビス-エトキシカルボニル-3,4-ジヒドロキシピロリジン(1.0g, 4.1ミリモル)(Tetrahedron Letters 26 1839(1985)に従って調製した)を3%エタノール性硫酸(50ml)に溶解させた。ロジウム-カーボン(5%) (1.0g)を加え、還元反応を水素(9.4バール)下、80℃で一晩行なった。触媒を濾過し、溶液を蒸発させた。反応混合物を水中に溶解し、pHを炭酸ナトリウムで調整し、ジクロロメタンで抽出した。粗製の混合物をシリカによるクロマトグラフィーにかけ、蒸発化合物を単離した。収量: 0.1g(10%)。FAB/MS: 248(M+1)。

過アセトン中で懸濁させ、30分間攪し、攪拌した。アセトン1.5ml中のプロ酢酸第3ブチル(0.61g, 3.12ミリモル)の溶液を徐々に加え、反応物を50℃で一晩攪拌した。冷却後、反応物を濾過し、溶液を蒸発させて油分を得た。収量: 0.02g。FAB/MS: 733(M+1)。油分を0.5mlのメチレンクロリドに溶解し、0.5mlトリフルオロ酢酸を徐々に加えた。2時間攪拌した後、溶液を蒸発乾燥させ、残留物をジエチルエーテルに懸濁させた。白色結晶性生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下乾燥させた。収量: 0.01g。FAB/MS: 452(M+1)。

実施例 8

2,3,5,6-テトラキス-アミノメチル-デカ-カルボキシメチルピラジン

a) 2,3,5,6-テトラメトキシカルボニルピラジン

乾燥エタノールの800ml中のテトラキス-メトキシカルボニルピラジン(5.3g, 16.9ミリモル)(J. Org. Chem. 37(19), 2963(1972)に従って調製した)の溶液を5%パラジウム-チャーコールの10g存在下50バール、80℃で16時間水素化した。冷却後、溶液を濾過し、蒸発させ、かすかに黄色の結晶を得た。収量: 4.8g(90%)。融点: 162~163℃(文献値162~163℃)。NMRによりその構造を確認した。

b) 2,3,5,6-テトラキス-アミノカルボニル-ピラジン

a)からのテトラエステル(0.4g, 1.3ミリモル)を乾燥

メタノール (50ml) に溶解し、液体窒素で冷却し、液体アンモニア (10g, 590ミリモル) を加えた。混合物を閉じた反応器中で50℃において2日間乾燥した。溶液を蒸発させると白色粉末が得られた。収量: 0.308g (95%)、融点: 215~220℃ (分解)。NMRとIRによりその構造を確認した。

c) 2,3,5,6-テトラキス-アミノメチル-ピペラジン
別法 A:

b) からのテトラアミド (0.258g, 1ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン 150ml 中に懸濁させた。新たに発生させたボラン (三酸化硼素エーテラートと硝酸水素化ナトリウムからの) を真空下運搬させながら徐々にその懸濁液にバブルさせた。溶液が透明になった後 (ほぼ2日)、それを真空下蒸留し、残留物を注意深く加水分解した。水分を真空下蒸留し去り、残留物を濃硫酸 (20ml) と共に100℃で30分間攪拌した。溶液を蒸留し乾燥させ、濃水酸化ナトリウム溶液 (9ml) で処理し、再び乾燥するまで蒸留させた。残留物をクロロホルムで抽出 (30mlで6回) し、抽出液を乾燥させ、蒸留し、蒸留させて黄色油の65mg (34%) を得た。FAB/MS: 203 (M+1)。

別法 B:

ピラジントラカルボキサミド (2.58g, 10ミリモル) (J. Org. Chem. 39(9), 1235(1974)) に従って調製した) を乾燥テトラヒドロフランの500ml 中に懸濁させた。新たに発生させたボラン (三酸化硼素エーテラートと

水酸化ナトリウムからの) を真空下運搬させながら徐々にその懸濁液にバブルさせた。溶液が透明になった後 (ほぼ、10日) それを冷却し、水を注意深く加えた。濃硫酸を加え、混合物を真空下蒸留し、乾燥させた。残留物を200mlの水で溶解し、水酸化ナトリウムペレットを添加してアルカリ性 (pH12) とし、水溶液をクロロホルムで連続的に (3日間) 抽出した。クロロホルム層を蒸留し、残留物を真空下蒸留し (Fugelrohr)、透明な液体 (沸点: 60~80℃/0.004ミリバール) の1.42g (65%) を得た。FAB/MS: 219 (M+1)。(ビス-ボロアミン化合物)。NMRとIRによりその構造を確認した。この油状物の0.3g (14ミリモル) を濃硫酸の5mlと共に100℃で12時間攪拌し、真空下蒸留し、5mlの水に溶解し、水酸化ナトリウムペレットでアルカリ性とし、得られたスラリーをクロロホルムで抽出した (10mlで6回)。乾燥させた (硫酸ナトリウム) 抽出液を蒸留し、蒸留させて黄色油の110mg (40%) を得た。

d) 2,3,5,6-テトラキス-デカカルボキシメチル-アミノメチル-ピペラジン

c) からのヘキサミン (0.2g, 1ミリモル) を真空下乾燥アセトン中で乾燥炭酸カリウム (1.65g, 12ミリモル) と共に懸濁させ、30分間攪拌し攪拌した。アセトン 1ml 中のプロモ酢酸第3ブチル (1.17g, 6ミリモル) の溶液を徐々に加え、反応物を一夜攪拌した。ほかの炭酸カリウムの0.8gを加え、反応物を3時間攪拌させた。冷却後、

反応物を蒸留し、溶液を蒸発させ、黄色油を得た。これをシリカによるクロマトグラフィーで精製した。油分をメチレンクロリドの5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸 5mlを徐々に加えた。2時間攪拌した後、溶液を蒸発乾燥させ、残留物を1M塩酸の5mlで処理した。水層をクロロホルムで洗浄し、蒸発乾燥させた。

実施例 9

2,5-ビス-アミノメチル-ペンタキス-カルボキシメチル-3-ヒドロキシピロリジン

a) 2,5-ビス-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン

2,5-ビス-エトキシカルボニル-3,4-ジヒドロキシピロール (1.0g, 4.1ミリモル) を3%エタノール性硫酸 (50ml) に溶解させた。ロジウム-カーボン (5%) (1.0g) を加え、還元反応を水素圧 (9.4バール) 下、80℃で一晩行なった。触媒を濾過し、溶液を蒸発させた。反応混合物を水に溶解し、炭酸ナトリウムでpHを調整し、ジクロロメタンで抽出した。粗製混合物をシリカによるクロマトグラフィーにかけ、表題化合物を単離した。収量: 0.2g (21%)、FAB-MS: 232 (M+1)。

b) 2,5-ビス-カルボキサミド-3-ヒドロキシピロリジン

2,5-ビス-エトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン (0.02g, 0.08ミリモル) をアンモニア (30ml) で飽和したエタノールに溶解させ、オートクレーブ中で

80℃において24時間加熱した後、溶液を蒸発させた。収量: 0.01g (53%)。FAB-MS 174 (M+1)。

c) 2,5-ビス-メタンアミノ-3-ヒドロキシピロリジン-トリ塩酸塩

2,5-ビス-カルボキサミド-3-ヒドロキシピロリジン (0.15g, 0.37ミリモル) をTHF (40ml, 1M) 中のボランの溶液に溶解させた。混合物を一夜攪拌させ、ついでメタノール (35ml) を0℃で加えた。触媒を除去し、メタノール (15ml) を再び加え、溶液を蒸発させた。残留物を塩化水素ガスで飽和したエタノール (50ml) に溶解させ、2時間連続下加熱した。懸濁液を周囲温度に冷却した後白色結晶性生成物を濾過し、エタノールで洗浄し、真空下乾燥した。収量: 0.07g (41%)。FAB-MS 146 (M+1-3HCl)。

d) 2,5-ビス-アミノメチル-ペンタキス-カルボキシメチル-3-ヒドロキシピロリジン

c) (0.26ミリモル) からのアミン塩酸塩を真空下、乾燥炭酸カリウム (4.68ミリモル) と共に乾燥アセトン中に懸濁させ、攪拌し30分間攪拌した。アセトン 1.5ml 中のプロモ酢酸第3ブチル (3.12ミリモル) の溶液を徐々に加え、反応物を50℃で一晩攪拌した。冷却後、反応物を蒸留し、溶液を蒸発させ、油分とした。この油分をメチレンクロリドの20ml中に溶解させ、トリフルオロ酢酸の20mlを徐々に加えた。2時間攪拌した後、溶液を蒸発乾燥させ、残留物を1M塩酸の20mlに溶解させた。水層

をクロロホルムで洗浄し、蒸発乾固させ表題化合物を得た。

実施例 10

2,6-ビス-アミノメチル-4-ヒドロキシ-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス-メチルアミノカルボニルメチル-ピペリジンのガドリニウム(II)のキレートナトリウム塩

実施例 3 e) A からのペンタ酸 (1.0g, 2.12ミリモル) を水中に溶解させ、pH を 1 M 水酸化ナトリウムで 3.5 に調整し、酸化ガドリニウム (0.67g, 1.06ミリモル) を加えた。懸濁液を室温下 24 時間反応させ、濾過し、濾液を蒸発乾固させ、黄色固体の 1.2g (95%) を得た。FAB/MS: 625 (M+Na)。

実施例 11

2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-N,N'-ビス-メチルアミノカルボニルメチル-ピペリジンのジスプロシウム(II)キレートのジナトリウム塩

出発物質の同量を実施例 10 に記載したように酸化ジスプロシウムと反応させた。収量: 黄色固体の 1.3g (96%)。FAB/MS: 653 (M+2Na)。

実施例 12

3,5-ビス-アミノメチル-ペンタキス-カルボキシメチル-モルホリンのガドリニウム(III)キレートのジナトリウム塩

FAB/MS: 641 (M+1)。

実施例 15

2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-N,N'-ビス-メチルカルバモイルメチル-ピペリジンのビスマス(III)キレート

塩化ビスマスの溶液 (0.12g, 0.38ミリモル, 4 mL) を水酸化ナトリウムで中和し、続いて沈殿を遠心分離し、沈殿を水 (4 mL) 中に再び懸濁させて水酸化ビスマスの中性懸濁液を調製した。この懸濁液をビスアミド (0.176g, 0.37ミリモル) (実施例 4) の水 (4 mL) 中の中性溶液に加え、混合物を 4 時間運流した。透明溶液を蒸発させ、表題化合物を白色固体として単離した。

実施例 16

3,5-ビス-アミノメチル-N,N',N'',N'''-ペンタキス-カルボキシメチル-モルホリンのペンタナトリウム塩を含有する溶液の調製

ペンタ酸 (1.30g, 3ミリモル) (実施例 5e) から) を水 (15 mL) に溶解させ、pH を 1 M 水酸化ナトリウムを注意深く加えて 7 に調整した。水を 20 mL 加え、溶液を濾過し、ついで 20 mL のバイアルに入れた。バイアルをオートクレーブで処理した。溶液は 3,5-ビス-アミノメチル-N,N',N'',N'''-ペンタキス-カルボキシメチル-モルホリンのペンタナトリウム塩の 0.15ミリモルを 1 mL 当り含有していた。溶液は、重金属、例えば鉛の急性また慢性中毒の治療のために使用される。

3,5-ビス-アミノメチル-モルホリン-ペンタ酸 (0.20g, 0.23ミリモル) を水 (5 mL) に溶解させ、pH を 1 M 水酸化ナトリウムで 5 に調整し、酸化ガドリニウム (II) (0.086g, 0.23ミリモル) を加えた。懸濁液を 90°C で一夜攪拌し、濾過し、アセトンで沈殿させ表題化合物を得た。収量: 0.255g (94%)。FAB/MS: 635 (M+1)。

実施例 13

2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス-(メチル-カルバモイルメチル-モルホリン)のガドリニウム(III)キレート

ビスアミド 6 b) (0.16g, 0.20ミリモル) を水 (10 mL) に溶解させ、pH を 1 M 水酸化ナトリウムで 5 に調整し、酸化ガドリニウム(III) (0.036g, 0.10ミリモル) を加えた。懸濁液を 90°C で一夜攪拌し、濾過し、アセトンで沈殿させ、表題化合物を得た。収量: 0.10g (80%)。FAB/MS: 617 (M+1)。

実施例 14

3,5-ビス-アミノメチル-N,N',N'',N'''-ペンタキス-カルボキシメチルモルホリンのジスプロシウム(II)キレートのジナトリウム塩

5 e) のペンタ酸 (0.20g, 0.23ミリモル) を水 (5 mL) に溶解させ、pH を 1 M 水酸化ナトリウムで 5 に調整し、酸化ジスプロシウム(II) (0.086g, 0.23ミリモル) を加えた。懸濁液を 90°C で一夜攪拌し、濾過し、アセトンで沈殿させ、表題化合物を得た。収量: 0.245g (94%)。

実施例 17

3,5-ビス-アミノメチル-N,N',N'',N'''-ペンタキス-カルボキシメチル-モルホリンのテクネチウムキレートを含むバイアル

バイアルに 3,5-ビス-アミノメチル-N,N',N'',N'''-ペンタキス-カルボキシメチル-モルホリン (4 mg) (実施例 5) と塩化錳(II) (0.22mg) を乾燥粉末として充填した。

0.9% の滅菌塩化ナトリウム中のパーテクネレートとしての ^{99m}Tc の溶液を使用の時に加えるべきである。3,5-ビス-アミノメチル-N,N',N'',N'''-ペンタキス-カルボキシメチル-モルホリンのテクネチウムキレートは、例えば脳および腎臓のような臓器のシンチグラフィ検査のために使用される。また、このキレートは腎機能の研究に対しても有用である。

実施例 18

2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-ペンタキス-カルボキシメチル-4-ヒドロキシ-ピペリジンの亜鉛キレートのトリナトリウム塩を含有する溶液の調製

ペンタ酸 (0.90g, 2ミリモル) (実施例 3) と炭酸亜鉛(II) (0.25g, 2ミリモル) を水 (15 mL) 中で 12 時間運流させた。混合物を室温に冷却し、pH を 1 M 水酸化ナトリウムを注意深く加えて 6 に調整した。水を加え、容積を 20 mL となるようにし、溶液を濾過し、ついで 20 mL のバイアルに入れた。バイアルをオートクレーブ処理し

た。溶液は、ナトリウム塩としての塩酸キレート0.1ミリモルを含有していた。

溶液は重金属による急性または慢性中毒、特にプルトニウムのような放射性金属の治療のために使用することができる。

実施例 19

2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-4-ヒドロキシ-ビス-メチルアミノ-カルボニルメチル-ピペリジンのガドリニウム(III)キレートを含有する溶液の調製

2,6-ビス-アミノメチル-4-ヒドロキシ-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-ビス-メチルアミノ-カルボニルメチル-ピペリジン(6.06g, 10ミリモル)(実施例10)を蒸留水の20mlに溶解させた。溶液を濾過し、20mlのバイアル中に入れ、オートクレーブ処理をした。溶液はml当りガドリニウム0.5ミリモルを含有していた。

実施例 20

2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-4-ヒドロキシ-ビス-メチル-カルバモイルメチル-ピペリジンのガドリニウム(III)キレートと2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-4-ヒドロキシ-ビス-メチル-カルバモイル-ピペリジンのカルシウムキレートのナトリウム塩の5%を含有する溶液の調製

2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-4-ヒドロキシ-ビス-メチル-カルバモイルメチル-ピペリジン(0.22g, 0.5ミリモル)(実施例4)と酸化カルシウム(0.028g, 0.5ミリモル)を水(10ml)中で12時間運送させた。混合物を周囲温度に冷却し、pHを1M水酸化ナトリウムで注意深く加えて6.5に調整した。2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-4-ヒドロキシ-ビス-メチル-カルバモイルメチル-ピペリジンのガドリニウム(III)キレート(6.06g, 10ミリモル)を加え、水を添加して20mlの全容積とし、溶液を濾過し、20mlのバイアルに入れた。バイアルはオートクレーブ処理をした。溶液は、2,6-ビス-アミノメチル-N,N',N''-トリス-カルボキシメチル-N,N'-4-ヒドロキシ-ビス-メチル-カルバモイルメチル-ピペリジンのガドリニウム(III)キレートの0.5ミリモルをml当り含有していた。

修正書の翻訳文提出書 (特許法第184条の8)

平成3年7月12日

特許庁長官 殿

1. 国際出願の表示

PCT/EP 90/00079

2. 発明の名称

複素環式キレート化剤

3. 特許出願人

住所 ノールウー・エン-0401 オスロ4、ニユグヴェイエン1-2

名称 ニユコメド・アクシエセルカベト

4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)
電話 (3261) 2022

氏名 (9173) 高 木 千 喜

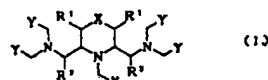
5. 修正書の提出年月日 1990年11月29日

6. 添付書類の目録

修正書の翻訳文(明細書および請求の範囲) 1 通

さて発明者は、新規なクラスのポリアミンキレート化剤を提案するものであって、このキレート化剤はその構造内に5~6員環の飽和複素環を取り入れたり、アミンの窒素間のアルケレン架橋の上、または環内に親水性部分を有するものである。

従って、1つの観点から見れば本発明は、次の式Iの化合物またはそのキレート錯体または塩を提供するものである。



Zは式OR⁴、NR⁴の基、または



を表し、

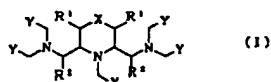
ここでR¹¹は同一または異なってもよく、水素原子、ヒドロキシル基または場合によりヒドロキシル化されたC₁₋₈アルキル基であり、sは0、1または2であり、そしてWはCRR¹¹、NR¹¹基または酸素原子であるものとし、R⁴の各々は同一または異なってもよく、水素原子または場合によりモノ-またはポリ-ヒドロキシル化されたC₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルコキシ)-C₁₋₈アルキルまたはポリ(C₁₋₈アルコキシ)-C₁₋₈アルキル基を表す；ただし、sが0である場合に生じる5員複素環において、WはCRR¹¹基であるものとし、Xが結合かまたは基CRR¹を表す場合において少なくとも1つの基R¹またはR²は水素原子または非置換C₁₋₈アルキル基以外のものを表すものとする。

従って、例えば式Iの化合物1において、Zは式OR⁴またはNR⁴の基を表し、そしてR⁴の各々は同一または異なってもよく、水素原子または場合によりヒドロキシル化されたアルキル基を表してもよい。

本発明の化合物において、熱に断らない限りR¹~R⁴基およびR¹¹基におけるアルキルまたはアルキレン部分は、直鎖のものであってもまたは分枝鎖のものであってもよ

請求の範囲

1. 式Iの化合物



またはそのキレート錯体または塩。

(ここでXは、結合、酸素または硫黄原子、または式CRR¹またはNR¹の基を表し；R¹の各々は同一または異なってもよく、水素原子、式OR¹またはNR¹の基または、場合によりヒドロキシル基によりまたは式RR¹R²またはCORR¹R²の基により置換されたC₁₋₈アルキル基または(C₁₋₈アルコキシ)-C₁₋₈アルキル基を表し；R²の各々は同一または異なってもよく、水素原子または場合によりヒドロキシル基またはC₁₋₈アルコキシ基でモノ-またはポリ-置換されたC₁₋₈アルキルまたはC₁₋₈アルコキシ基を表し；

R³の各々は同一または異なってもよく、水素原子、場合によりモノ-、またはポリ-ヒドロキシル化されたC₁₋₈アルキル基または式CRR³Yの基を表し；Yは式COZ、CON(OR)⁴、POZまたはSO₂Zの基を表す；

Zは式OR⁴、NR⁴の基、または



を表し、

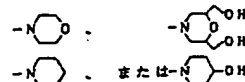
く、そして好ましくは炭素原子1~6個、そして最も好ましくは炭素原子1~4個を含有する。置換基がそれ自身場合によりヒドロキシル基またはアルコキシ基で置換される場合は、モノ置換またはポリ置換であってよく、ポリ置換の場合はアルコキシまたはヒドロキシル置換基はアルコキシ基により担持されていてもよい。

本発明の化合物が1個またはそれ以上の親水性のR¹またはR²基をとり入れる場合、これらの基は炭素原子1~8個、特に炭素原子1~6個を有する直鎖または分枝鎖の部分であることが好ましい。親水性の基としては、アルコキシ、ポリアルコキシ、ヒドロキシアアルコキシ、ヒドロキシポリアルコキシ、ポリヒドロキシアアルコキシ、ポリヒドロキシル化ポリアルコキシ、ヒドロキシアアルキル、ポリヒドロキシアアルキル、アルコキシアアルキル、ポリアルコキシアアルキル、ヒドロキシル化アルコキシアアルキル、ポリヒドロキシル化アルコキシアアルキル、ヒドロキシル化ポリアルコキシアアルキルまたはポリヒドロキシル化ポリアルコキシアアルキル基であってよい。然しながら、モノヒドロキシアアルキルまたはポリヒドロキシアアルキル基が好ましい。

ここでR¹¹の各々は同一または異なってもよく、水素原子、ヒドロキシル基または場合によりヒドロキシル化されたC₁₋₈アルキル基であり、sは0、1または2であり、そしてWはCRR¹¹、NR¹¹基または酸素原子であり；そしてR⁴の各々は同一または異なってもよく、水素原子または場合によりモノ-またはポリ-ヒドロキシル化されたC₁₋₈アルキル、(C₁₋₈アルコキシ)-C₁₋₈アルキルまたはポリ(C₁₋₈アルコキシ)-C₁₋₈アルキル基を表す；ただし、sが0である場合に生じる5員複素環において、WはCRR¹¹基であるものとし、Xが結合かまたはCRR¹基を表す場合において、少なくとも1つの基R¹またはR²は、水素原子または非置換C₁₋₈アルキル基以外のものを表すものとする。

2. Zが式OR⁴またはNR⁴を表し、R⁴の各々は同一または異なってもよく水素原子または場合によりヒドロキシル化されたアルキル基を表す請求項1記載の式Iの化合物またはそのキレートまたは塩。

3. 少なくとも1つの基Zが次式

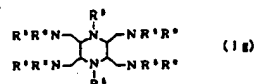
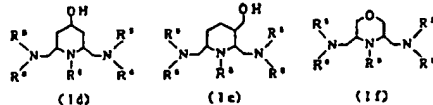
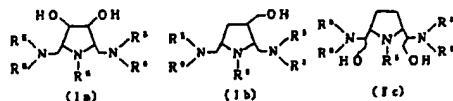


を有する請求項1記載の式Iの化合物またはそのキレートまたは塩。

4. R¹が水素原子、ヒドロキシル基またはヒドロキシル化アルキル基を表し、R²が水素原子またはヒドロキシ

ル化されたアルキル基を表し、R'は水素原子または式 CH_2Y の基を表し、Xが結合、置換原子、場合によりヒドロキシル化されたメチレン基または基 NR^2 を表し、Yは式 COZ の基を表し、Zはヒドロキシル基または基 NR^2 を表す（ここでR'は水素原子または場合によりヒドロキシル化されたアルキル基である）ものである請求項1に記載の式Iの化合物またはその金属キレートまたは塩。

5. 次式

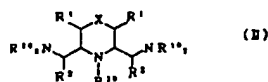


を有する請求項1記載の化合物またはその金属キレートまたは塩。

（ここでR'は CH_2COOH を表し、R'は CH_2COOH 、 $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $\text{CH}_2\text{CONER}'$ を表し、R'は CH_2 、

14. 前記方法が次記工程：

a) 式IIの化合物を



（ここでX、R'およびR'は請求項1に定義した通りであり、R'は水素原子または基 CH_2Y であり、ここでYは請求項1に定義した通りであり、但し少なくとも1個の水素が置換基に結合しているものとする）

式IIの化合物



（ここでLは求核性置換基である）と反応させそして

b) 式Iの化合物をそのキレート錯体または塩に変換させる工程

の少なくとも1つからなる請求項1の化合物の調製方法。

15. 請求項1～13のいずれか1項に記載の生理学的に許容しうる金属キレートまたはその生理学的に許容しうる塩を少なくとも1個の製薬用または動物用の組体または賦形剤と共に用いることからなる診断剤または治療剤。

16. 請求項1～6のいずれか1項に記載の生理学的に許容しうる対イオンを有する弱い酸または塩の形態をしたキレート剤を少なくとも1個の製薬用または動物用の組体または賦形剤と共に用いることからなる解毒

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ または $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ を表し、 $\text{NR}^2\text{R}'$ は基 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^1)(\text{CH}_2\text{R}^1)$ 、 CH_2 を表し、ここでWは酸素原子または基 CH_2 、または CH_2OH を表し、sは0または1であり、R'は水素であるか、またはsが1であり、Wが酸素である場合に、各々のR'はまた C_1 、 C_2 、ヒドロキシルアルキル基を表してもよい）。

6. 各Y基がカルボキシル基またはその塩またはアミドである請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

7. 式Iの化合物の金属キレートまたはその塩である請求項1～6のいずれかに記載の化合物。

8. イオン形成性の基Yの数が、金属キレートが中性種であるようなものである請求項7記載の化合物。

9. キレート金属種が原子番号の21～29、42、44または57～71を有する常磁性金属イオンである請求項7および8のいずれかに記載の化合物。

10. 前記常磁性金属イオンがEu、Gd、Dy、Ho、Er、YbおよびFeから選ばれた請求項9記載の化合物。

11. 前記常磁性金属イオンが Gd^{3+} 、 Eu^{3+} および Dy^{3+} から選ばれた請求項10および11のいずれかに記載の化合物。

12. キレート金属種が37より大きい原子番号を有する重金属である請求項7および8のいずれかに記載の化合物。

13. キレート金属種が放射性金属イオンである請求項7および8のいずれかに記載の化合物。

剤。

17. 請求項1～13および16のいずれか1項に記載の化合物または薬剤を人体またはヒト以外の動物の体に投与することおよび前記体の少なくとも1部分のX線、MR-診断、超音波またはシンチグラフィの画像を形成させることからなる人体またはヒト以外の動物の体の画像形成方法。

18. 請求項13に記載の化合物を前記体に投与することからなる前記方法であるヒトまたはヒト以外の動物の体の実施された放射線療法の方法。

19. 請求項1～6のいずれかに記載のキレート剤を生理学的に許容しうる対イオンを有する弱い酸または塩の形態で人体またはヒト以外の動物の体に投与することからなる人体またはヒト以外の動物の体で行われる重金属解毒の方法。

20. 請求項1～13のいずれかの1項に記載の化合物を人体またはヒト以外の動物の体に行われる画像形成、解毒または放射線療法の方法に使用する診断剤または治療剤製造のための使用。

21. 請求項1～13のいずれかに記載の前記方法が式Iの化合物またはその塩またはキレートを前記金属の少なくとも1個に溶解する化合物と共に溶液中に混合させることからなる金属キレートの調製方法。

[illegible]

1. ☒ **OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSATISFACTORY**

The international search report has not been substantiated in respect of certain claims under Article 17(2). It is for the following reasons:

1. ☒ **Claim numbers** 7, 8 involve the whole of subject matter not required to be justified by this Authority, namely:

• 17-19 See PCT-Rule 39.1 (IV); Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

2. ☐ **Claim number(s)** _____, indicate they relate to parts of the international search report that are in conformity with the provisions concerning the extent of claims that are not substantiated by experimental evidence but are carried out, nevertheless.

3. ☐ **Claim number(s)** _____, indicate they are dependent claims and are not entitled to coverings with the limited and brief scope of the PCT Rule 13(2).

4. ☒ **OBSERVATIONS WHERE DUTY OF INVENTOR IS LACUNOUS**

The International Searching Authority found certain inventions in the international application to infringe:

1. ☐ As all requested additional search fees were timely paid by the applicant, the international search report covers all claimable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the requested additional search fees were timely paid by the applicant, the international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ The requested international search fees were timely paid by the applicant. Consequently, the international search report is forwarded to the invention title mentioned in the abstract if it is approved by board members.

4. ☐ As all claimable claims could be searched without other searching or additional fee, the International Searching Authority did not search portions of the international fee.

Report on Patent

☐ The applicant's search fees were substantiated by applicant's proof.

☐ No portion substantiated the payment of additional search fees.

This document contains the patient family members relating to the patient's treatment in the above-mentioned international youth report. The information is provided to the European Patent Office (EPO) on 01/07/00. The European Patent Office is not responsible for the information which are given for the purpose of information.

Patent number and to whom issued	Publication date	Patent family members	Publication date
EP-A- 0250358	23-12-87	DE-A- 3621025 DE-A- 3621026 AU-A- 7462887 JP-A- 63005677	23-12-87 23-12-87 24-12-87 11-01-88
EP-A- 0130934	09-01-85	DE-A- 3324235 CA-A- 1253514 JP-A- 50036452	10-01-85 02-05-89 25-07-85
EP-A- 0071564	09-02-83	DE-A- 3329806 AD-A- 1018888 AU-B- 846607 AU-A- 8651302 CA-A- 1218597 EP-A, B 0169299 JP-A- 62173155 JP-A- 58029718 US-A- 4647447	10-02-83 28-04-88 08-10-87 27-01-83 03-03-87 29-01-85 04-06-87 22-02-83 03-03-87

第1頁の続き

⑤Int.Cl.³

識別記号

庁内整理番号

A 61 K	49/02	A	8415-4C
	49/04	A	8415-4C
C 07 D	211/42		9165-4C
	211/46		9165-4C
	241/20		6529-4C
	265/30		7624-4C
	265/32		7624-4C
	279/12		8317-4C

②発明者	ベルグ, アルネ	ノールウエー国エン-1310	ブロンメンホルム, スタシヨーンスヴェアイエン 39ペー
②発明者	デュグスタード, ハラルド	ノールウエー国エン-0576	オスロ 5, トーレフンツヴェアイ 6
②発明者	クラヴエネス, ヨー	ノールウエー国エン-0276	オスロ 2, ショイエントラッセ 15
②発明者	クラエウトヴルスト, クラエウス・デイーテル	ノールウエー国エン-1320	スタベック, トリユード ヴアングヴェアイエン 35セー
②発明者	ロングヴェード, ボール	ノールウエー国エン-1457	ヘルヴィーク, ホーヴドンスヴェアイ

11